

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 14, 1976, pp. 461–467

Vorschlag für eine fortlaufende graphische Darstellung von Ringversuchsergebnissen

Von J. Berger und H. Hirsch

Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Leiter: Prof. Dr. Dr. S. Koller) der Universität Mainz und dem Zentrallabor (Chefarzt: Dr. K. Röwe) des St. Markuskrankenhauses, Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 30. Januar/9. Juni 1976)

Zusammenfassung: Die Ergebnisse der Ringversuche lassen sich laborintern auf zwei Arten übersichtlich darstellen:

1. Durch Eintragung in eine Kontrollkarte nach *Shewhart*, wie sie auch in der internen Qualitätskontrolle benutzt wird.
2. Durch Eintragung in eine Kontrollkarte, die nach dem Prinzip des Cusum-Testes aufgebaut ist.

Bei diesem Verfahren werden systematische Fehler schneller als bei der Eintragung in die übliche Kontrollkarte aufgedeckt. Bei der vorgestellten graphischen Variante des Cusum-Testes wird eine V-Maske nicht benötigt, der Kartenaufbau gleicht äußerlich der gewohnten Form der Kontrollkarte und der zusätzliche Rechenaufwand ist minimal.

Dieses Verfahren läßt sich auch mit Vorteil bei der internen Qualitätskontrolle anwenden.

The continuous graphic presentation of interdepartmental results

Summary: The results of interdepartmental determinations can be clearly presented in the laboratory in two ways:

1. Entry on a test card, according to *Shewhart*, as used in internal quality control.
2. Entry on a test card, constructed on the principle of the Cusum test.

By the latter procedure, systematic errors are detected sooner than with the usual test card. A graphic variant of the Cusum test is described; a V-mask is not required; the card superficially resembles the usual control card, and the calculation time is minimal.

This method may also be used to advantage in internal quality control.

Einführung

Bei der Teilnahme an Ringversuchen sollte sich jeder Laboratoriumsleiter nicht nur dafür interessieren, ob er die Mindestanforderungen erfüllt, sondern er sollte sich mit dem Ziel weiterer Qualitätsverbesserung über die genaue Lage seiner Werte zu denen der Referenzlaboratorien Rechenschaft ablegen. Erfüllt ein Laboratorium im Einzelfall auch die Mindestanforderungen, so kann es dennoch ständig etwas über bzw. unter dem Sollwert¹⁾ liegen. Derartige systematische Fehler lassen sich nicht aus einem Einzelwert erkennen, sondern nur nach Analyse aufeinanderfolgender Bestimmungen. Es ist deshalb notwendig, die Resultate jedes neuen Ringversuches mit den Ergebnissen früherer zu vergleichen.

Eine fortlaufende graphische Dokumentation der Ergebnisse erscheint deshalb vorteilhaft. Aus einer derartigen Darstellung müssen folgende Angaben ablesbar sein:

1. Zeitpunkt des Ringversuches.
2. Richtung der Abweichung des eigenen Wertes vom Sollwert.
3. Ausmaß der Abweichung (neben einer Grenzlinie, die der gestellten Mindestanforderung entspricht).
4. Art der Probe: Kontrollprobe aus dem Normbereich oder aus dem pathologischen Bereich (wobei noch zwischen Werten über und unter dem Normbereich zu differenzieren ist).
5. Veranstalter des Ringversuches (sofern an Ringversuchen mehrerer Veranstalter teilgenommen wird).

Theoretische Grundlagen

Diese Anforderungen lassen sich einfach in Form einer (*Shewhart*)-Kontrollkarte, wie sie von der internen

¹⁾ Sollwert: Mittelwert, gebildet aus den Einzelbestimmungen der Referenzlaboratorien.

Qualitätskontrolle (1, 5) her bekannt ist, verwirklichen: Auf der Abszisse wird in geeignetem Maßstab die Zeit abgetragen, auf der Ordinate Richtung und Ausmaß der Abweichung vom Sollwert und die einzuhaltenden Grenzwerte. Probenart und Veranstalter können durch unterschiedliche Symbole und Farben gekennzeichnet werden.

Zu diskutieren ist der Maßstab der Ordinate: Da für die einzelnen Methoden die Sollwerte auf unterschiedlichem Niveau liegen und meistens die Größe des Zufallfehlers vom Sollwert²⁾ abhängt, ist es sinnvoll, die Abweichung des selbstermittelten Wertes vom Sollwert nicht als Absolutbetrag in die Kontrollkarte einzutragen, sondern als normierte Größe. Eine derartige Normierung wird erreicht, indem man den eigenen Wert zum zugehörigen Sollwert und zur Standardabweichung der Referenzlaboratorien nach der Gleichung: $(x_i - x_R)/s_R = z_i$ (x_i = selbstermittelter Wert³⁾, x_R = Sollwert und s_R = Standardabweichung zwischen Referenzlaboratorien) in Beziehung setzt. Die Größe z_i drückt somit die Abweichung des im Labor bestimmten Wertes für die Kontrollprobe gegenüber dem Sollwert¹⁾ als Vielfaches der Standardabweichung (zwischen den Referenzlaboratorien) aus. Bei Gültigkeit der sachlich und pragmatisch zu vertretenden Hypothese, daß die Meßwerte der Referenzlaboratorien für eine bestimmte Probe in dem Sinne vergleichbar sind, daß zwischen den Referenzlaboratorien keine systematischen Fehler vorliegen und bei Anwendung der gleichen Methodik, sich auch die Methodenpräzision nicht mehr als rein zufällig unterscheidet, läßt sich folgern, daß die von den verschiedenen Referenzlaboratorien bestimmten Werte für eine Probe nur zufällig streuen – bedingt durch die zufälligen Meßfehler – und somit einer gemeinsamen Normalverteilung folgen, für die x_R als Schätzwert für den Erwartungswert und s_R^2 als Schätzwert für die Varianz dieser gemeinsamen Verteilung gelten können. Darüber hinaus ist jedes andere an einem Ringversuch beteiligte Labor daran interessiert zu wissen, ob der bei ihm für die gleiche Probe mit der gleichen Methode bestimmte Wert ebenfalls nicht mehr als rein zufällig vom „Sollwert“ (x_R) entfernt liegt. Für diese Entscheidung unterstellt auch dieses Labor für sich die Gültigkeit der vorstehend definierten Nullhypothese. Unter diesen Prämissen⁴⁾ folgt die vom Labor berechnete,

standardisierte Größe z_i – standardisiert in bezug auf den Erwartungswert und die Varianz der Verteilung – der Normalverteilung mit dem Erwartungswert Null und der Varianz 1.

Dadurch erlaubt die Größe z den direkten statistischen Vergleich eines beliebigen Teilnehmerlabors mit den Referenzlaboratorien. Denn unter der Nullhypothese, daß ein Teilnehmerlabor genauso gut arbeitet wie die Referenzlaboratorien, müßten bei 100 normalverteilten Ringversuchsergebnissen etwa 68 z -Werte im Intervall -1 bis $+1$ liegen, etwa 95 im Intervall -2 bis $+2$ und praktisch alle (99,7%) im Intervall -3 bis $+3$. Überschreitet die Größe z den Betrag von 3, würde man mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 1\%$ die Nullhypothese ablehnen und annehmen, daß das Labor zu hohe bzw. zu niedrige Werte im Vergleich zu den Referenzlaboratorien ermittelt.

Bei den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie wird neben dem Sollwert und der Standardabweichung der Referenzlaboratorien direkt die Größe z mitgeteilt (2), bei der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin eine Fehlerpunktzahl (*v. Klein-Wisenberg* (3)), die dem Quadrat von z entspricht.

Ein Beispiel für eine solche Kontrollkarte zeigt die Abbildung 1. Für z -Werte, die den Betrag von 3 übersteigen und damit die Mindestanforderungen nicht erfüllen, schlagen wir vor, auf eine maßstabsgetreue Darstellung zu verzichten und sie als außerhalb der Grenzlinie liegende Symbole einzutragen.

Diese Graphik (Kontrollkarte) enthält bei dem alleinigen Verzicht auf den Zahlenwert des Sollwertes die gesamte Information der Ringversuchsergebnisse in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge in anschaulicher Darstellung. Als besonders wesentlich ist dabei die Möglichkeit zu betrachten, Trends (steigende bzw. fallende Werte) und systematische Abweichungen (Werte immer über bzw. unter dem

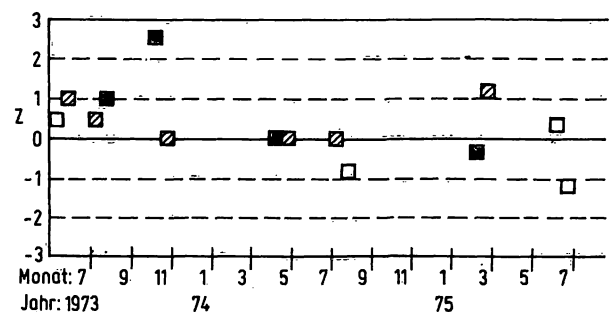


Abb. 1. Standardisierte Ringversuchsergebnisse für Serum-Natrium, mechanisiert bestimmt an einem Auto-Analyser SMA 6/60, in eine Shewhart-Kontrollkarte eingetragen.
Symbole: ■ Soll-Werte über dem Normbereich
□ Soll-Werte im Normbereich
□ Soll-Werte unter dem Normbereich
Quadrat: Deutsche Ges. f. Klin. Chemie
Kreis: Instand Dreieck: Fa. Technicon

²⁾ Bei Proben mit höherer Konzentration bzw. Aktivität ist der Bestimmungsfehler größer als bei Proben mit niedriger Konzentration bzw. Aktivität: Konstanz des Variationskoeffizienten (VK).

³⁾ Dabei wird davon ausgegangen, daß x_i einen Einzelmeßwert darstellt und nicht einen Mittelwert aus Mehrfachbestimmungen beinhaltet. Denn bekanntlich variieren Mittelwerte um den Faktor $1/\sqrt{n}$ enger um den wahren Wert als Einzelbestimmungen und die Vertrauensgrenzen für Mittelwerte sind somit schmäler als die für Einzelwerte.

⁴⁾ Die Gültigkeit dieser Annahmen unterstellt ja auch das „Eichgesetz“ und die „Eichpflicht-Ausnahmereordnung“; andernfalls wären die vorgeschriebenen Ringversuche bzw. die angewandten Methoden ihrer Auswertung sinnlos.

Sollwert) einfach zu erkennen. Arbeitet das Labor mit der gleichen Richtigkeit wie die Referenzlaboratorien, so erwartet man, daß von den eigenen Werten je etwa die Hälfte über bzw. unter dem Sollwert liegt. Unter dieser Voraussetzung ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß n aufeinanderfolgende Werte alle über bzw. unter dem Sollwert liegen, nach der Formel der Binomialverteilung berechenbar: $P(x=0) = P(x=n) = \binom{n}{x} \cdot 0,5^n$. Sie beträgt für vier aufeinanderfolgende Werte 6,2%, für fünf aufeinanderfolgende Werte 3,1% und für sieben aufeinanderfolgende Werte 0,8%. Die Aufeinanderfolge von vier Werten auf einer Seite des Sollwertes ist bei der Gültigkeit der Hypothese: gleiche Richtigkeit von Teilnehmerlabor und Referenzlabor, bereits sehr unwahrscheinlich und wäre als statistisch auffällig zu bezeichnen; bei fünf und mehr Werten muß man eine systematische Abweichung vom Sollwert annehmen. Für eine solche Wertekonstellation zeigt die Abbildung 2 ein Beispiel.

Diese Schlußfolgerung gilt aber nur, wenn alle aufeinanderfolgenden Werte vom Zeitpunkt Null an gerechnet auf einer Seite liegen. Liegen beispielsweise von sechs Werten fünf auf einer Seite, so kann ein derartiges oder noch extremeres Ereignis in rund 9% der Fälle auftreten. Es wird daher empfohlen, die systematische Abweichung auf einer gesonderten Kontrollkarte (Abb. 3) zu prüfen, die auf den Prinzipien des Cusum-Testes (4) aufgebaut ist. Bei der üblichen Kontrollkarte von *Shewhart* (5) wird stets nur die Information der letzten Probe berücksichtigt, ohne die Information der vorangegangenen Kontrollen mit auszunutzen. Beim kumulativen Summentest (Cusum-Test) werden fortlaufend die Differenzen zwischen Beobachtungswert und Sollwert bzw. der standardisierten Größe z aufsummiert. Läuft der Prozeß unter Kontrolle, so muß die Summe (S) um den Sollwert bzw. die Summe der z -Werte um den Wert Null schwanken. Eine systematische Abweichung in einer Richtung vom Sollwert pflanzt sich auf diese Weise additiv fort und deutet sich durch eine überwiegend steigende bzw. fallende Linie an.

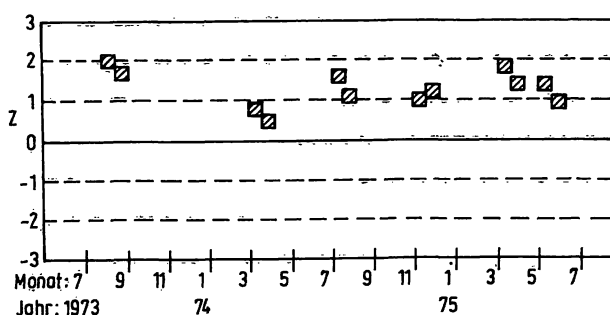


Abb. 2. Standardisierte Ringversuchsergebnisse für Serum-Cholesterin, manuell bestimmt nach *Liëbermann-Burchard*, in eine *Shewhart*-Kontrollkarte eingetragen.

Symbole: ■ Soll-Werte über dem Normbereich
 ■ Soll-Werte im Normbereich
 □ Soll-Werte unter dem Normbereich
 Quadrat: Deutsche Ges. f. Klin. Chemie
 Kreis: Instand Dreieck: Fa. Technicon

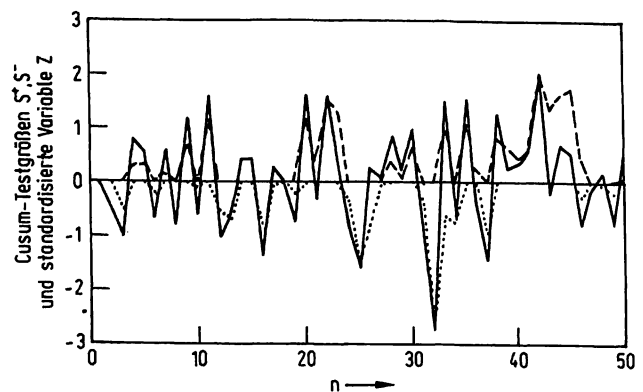


Abb. 3. Kontrollkarte mit 50 aufeinanderfolgenden Meßwerten einer Methode unter Kontrolle (ohne systematischen Fehler, Werte aus Tab. 1.).

— z , Prüfgröße für die Karte nach *Shewhart*
 S^+ , S^- , Prüfgrößen für den Cusum-Test ($k = 0,5$; $h = 3$)
 --- S^+ , Erkennung eines positiven systematischen Fehlers
 S^- , Erkennung eines negativen systematischen Fehlers

Zur Prüfung, ob eine systematische Abweichung vorliegt, müssen vom Benutzer folgende Kriterien festgelegt werden:

1. Welche Abweichung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung S_R , vom Sollwert X_R wird als erheblich angesehen und soll daher erkannt werden.
2. Nach welcher Anzahl von Kontrollproben soll diese Abweichung im Mittel erkannt werden.

In Abhängigkeit von diesen beiden Kriterien und unter der Nebenbedingung, daß ein falscher Alarm möglichst selten eintreten soll, sind zwei Werte (k und h) festzulegen (4).

Der Wert h wird Entscheidungsintervall genannt und stellt den Bereich dar, den bei Gültigkeit der Nullhypothese die Summe S nicht überschreiten darf, andernfalls ist das ein Zeichen für das Vorliegen eines systematischen Fehlers.

Der Wert k wird Referenzwert genannt und hat folgende Bedeutung: Soll ein positiver systematischer Fehler erkannt werden, so wird von dem standardisierten Z_i -Wert der Betrag k subtrahiert. Diese Differenzen ($Z_i - k$) werden fortlaufend aufsummiert, so daß man nach n Beobachtungen die Summe

$$S^+ = \sum_{i=1}^n (Z_i - k)$$

erhält.

Soll ein negativer systematischer Fehler erkannt werden, so ist der Wert k zu addieren und die Summe

$$S^- = \sum_{i=1}^n (Z_i + k)$$

zu bilden.

Dahinter steht die Idee, daß bei Abwesenheit eines systematischen Fehlers im ersten Fall (positive Abweichung) eine abfallende, im zweiten Fall (negative Abweichung) eine steigende Linie beobachtet werden muß. Liegen systematische Fehler vor, so wird im ersten Fall — d. h. Labor mißt konstant zu hohe Werte gegenüber dem Mittelwert der Referenzlaboratorien S_R — trotz Subtraktion von k die Linie steigen und im zweiten Fall — d. h. Labor mißt konstant zu niedrige Werte gegenüber dem Mittelwert der Referenzlaboratorien S_R — trotz Addition von k die Linie fallen. Für die Prüfung einer systematischen Abweichung ist es aber nicht nötig, die gesamte Summe (S) graphisch darzustellen, sondern bei der Prüfung auf eine positive systematische Abweichung genügt es, wenn man beim n -ten Schritt S^+ so wählt, daß es das Maximum von 0,

$$\sum_{i=1}^{n-1} (Z_i - k) + (Z_n - k)$$

ist bzw. bei einer negativen systematischen Abweichung, wenn man S^- so wählt, daß es das Minimum von 0,

$$\sum_{i=1}^{n-1} (Z_i + k) + (Z_n + k)$$

ist.

Der *Rechenaufwand* ist minimal — siehe praktische Durchführung des Testes —, da man mit der Bildung der Summe S^+ bzw. S^- erst dann zu beginnen braucht, wenn $(Z_i - k) > 0$ bzw. $(Z_i + k) < 0$ ist und die Summierung einstellen kann, sobald wieder S^+ den Wert Null erreicht oder unterschreitet bzw. S^- den Wert Null erreicht bzw. überschreitet, denn dann nimmt S^+ wie S^- wieder den Wert Null an.

Falls S^+ bzw. der Absolutbetrag von $S^- \geq h$ ist, dann liegt eine systematische Abweichung vor.

Will man beispielsweise einen systematischen Fehler von 1σ (bzw. 2σ) im Mittel nach sechs Kontrollproben erkennen, so betragen die Werte $k = 0,5$ (bzw. $1,1$) und $h = 3$ (bzw. 5)⁵. Falls der Prozeß unter Kontrolle läuft, wird man im Mittel nach 150 (bzw. 100 000) Kontrollproben einen falschen Alarm erhalten.

Die *Leistungsfähigkeit dieses Testes* läßt sich an folgenden Simulationsbeispielen demonstrieren: In Tabelle 1, Spalte 1 sind normalverteilte Zufallszahlen (anstelle von Qualitätskontrolldaten) mit dem Erwartungswert 50 und der Standardabweichung 2,4 aufgeführt, die für Labor-meßwerte eines Prozesses, der unter Kontrolle läuft, stehen. In Spalte 2 sind die z -Werte, in Spalte 3 die Summe der z -Werte, in Spalte 4 bzw. 5 S^+ und S^- für

$k = 0,5$ aufgeführt. In Spalte 6 stehen „Laborwerte“ mit einem positiven Fehler von 1σ (Werte der ersten Spalte + 2,4), Spalten 7 bis 10 entsprechen den Spalten 2 bis 5 bezogen auf die „Meßwerte“ in Spalte 6. In Abbildung 3 sind die Werte von Spalte 2, 4 und 5 in Form einer Kontrollkarte graphisch dargestellt, wobei für die Kontrollkarte nach *Shewhart* die Kontrollgrenzen bei $\pm 2,58$ und für den Cusum-Test bei ± 3 liegen. Bei der *Shewhart* Kontrollkarte hätte man beim 32. „Meßwert“ einen falschen Alarm erhalten, während beim Cusum-Test kein falscher Alarm auftrat. In Abbildung 4 sind in analoger Weise die Werte von Spalte 7, 9 und 10 aufgeführt, d. h. für einen Prozeß, der mit einem systematischen Fehler von $+1 \sigma$ arbeitet. Beim siebten Meßwert überschreitet der Cusum-Test die Kontrollgrenze, während die übliche Kontrollkarte erst bei der 11. „Messung“ den 2,58 Wert mit 2,61 überschreitet, dann aber bis zum 20. „Meßwert“ wieder Werte unter 2,58 liefert. Die im klinisch-chemischen Labor übliche $3s$ Testgrenze wird nur ein einziges Mal beim 42. „Meßwert“ erreicht.

Auch wenn es beim Cusum-Test üblich ist, beim Überschreiten der Kontrollgrenze den Prozeß als mit einem systematischen Fehler behaftet zu stoppen, das Gerät nachzukalibrieren und die Kontrollkarte wieder bei Null zu beginnen, ist hier zur Demonstration des Trends die Testgröße weiter berechnet und gezeichnet worden.

In weiteren Simulationsversuchen hat sich diese Form der Qualitätskontrolle auch bei negativen systematischen Abweichungen als vorteilhaft erwiesen. Beträgt der systematische Fehler $+2s$, so wird bei gleichen k - und h -Werten die Abweichung bereits nach drei Meßwerten erkannt.

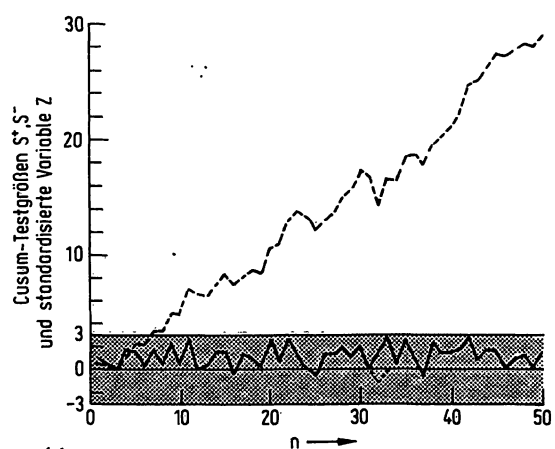


Abb. 4. Kontrollkarte mit 50 aufeinanderfolgenden Meßwerten einer Methode außer Kontrolle (systematischer Fehler $+1 \sigma$, Werte aus Tab. 1.).

- z , Prüfgröße für die Karte nach *Shewhart*
- S^+ , S^- , Prüfgrößen für den Cusum-Test ($k = 0,5$; $h = 3$)
- S^+ , Erkennung eines positiven systematischen Fehlers
- ... S^- , Erkennung eines negativen systematischen Fehlers

⁵) Die entsprechenden Werte können aus den Tabellen von v. Dobben de Bruyn (4) entnommen werden bzw. iterativ bestimmt werden.

Tab. 1. Simulierte Labormesswerte mit dem Sollwert $\mu = 50$, der Standardabweichung $\sigma = 2,4$ und berechnete Werte für die Kontrollkarte nach *Shewhart* (z_i) und für die Cusum-Kontrollkarte (S^+ , S^-). S^+ Cusum-Wert zur Erkennung eines positiven systematischen Fehlers S^- Cusum-Wert zur Erkennung eines negativen systematischen Fehlers+ Fehlererkennung bei der *Shewhart*-Kontrollkarte

* Fehlererkennung bei der Cusum-Kontrollkarte.

Spalte 1–5 Prozeß unter Kontrolle					Spalte 6–10 systematische Fehler von $+1\sigma$				
x_i	$z_i = \frac{x_i - \mu}{\sigma}$	Σz_i	S^+	S^-	$y = x + \sigma$	$z_i = \frac{y - \mu}{\sigma}$	Σz_i	S^+	S^-
49,77	-0,10	-0,10	0,00	0,00	52,17	0,90	0,90	0,40	0,00
48,78	-0,51	-0,61	0,00	0,00	51,18	0,49	1,39	0,39	0,00
47,57	-1,01	-1,62	0,00	-0,52	49,97	-0,01	1,38	0,00	0,00
51,88	0,78	-0,84	0,28	0,00	54,28	1,78	3,16	1,28	0,00
51,25	0,52	-0,32	0,30	0,00	53,65	1,52	4,68	2,30	0,00
48,32	-0,70	-1,02	0,00	-0,20	50,72	0,30	4,98	2,10	0,00
51,54	0,64	-0,38	0,14	0,00	53,94	1,64	6,62	3,24	0,00
48,94	-0,44	-0,82	0,00	0,00	51,34	0,56	7,18	3,30	0,00
52,85	1,19	0,37	0,69	0,00	55,25	2,19	9,37	4,99	0,00
48,64	-0,57	-0,20	0,00	-0,07	51,04	0,43	9,80	4,92	0,00
53,87	1,61	1,42	1,11	0,00	56,27	2,61	12,42	7,04	0,00
47,49	-1,05	0,37	0,00	-0,55	49,89	-0,05	12,37	6,49	0,00
48,46	-0,64	-0,27	0,00	-0,69	50,86	0,36	12,73	6,35	0,00
51,10	0,46	0,19	0,00	0,00	53,50	1,46	14,19	7,31	0,00
51,06	0,44	0,63	0,00	0,00	53,46	1,44	15,63	8,25	0,00
46,70	-1,37	-0,75	0,00	-0,87	49,10	-0,37	15,25	7,37	0,00
50,70	0,29	-0,45	0,00	-0,08	53,10	1,29	16,55	8,17	0,00
49,88	-0,05	-0,50	0,00	0,00	52,28	0,95	17,50	8,62	0,00
48,29	-0,71	-1,22	0,00	-0,21	50,69	0,29	17,78	8,40	0,00
54,02	1,67	0,46	1,17	0,00	56,42	2,67	20,46	10,58	0,00
49,33	-0,28	0,18	0,40	0,00	51,73	0,72	21,18	10,80	0,00
53,98	1,66	1,84	1,55	0,00	56,38	2,66	23,84	12,96	0,00
50,64	0,27	2,10	1,32	0,00	53,04	1,27	25,10	13,73	0,00
47,90	-0,88	1,23	0,00	-0,38	50,30	0,12	25,23	13,35	0,00
46,20	-1,58	-0,35	0,00	-1,46	48,60	-0,58	24,65	12,27	-0,08
50,70	0,29	-0,06	0,00	-0,67	53,10	1,29	25,94	13,06	0,00
50,20	0,09	0,02	0,00	-0,08	52,60	1,09	27,02	13,64	0,00
52,10	0,88	0,90	0,38	0,00	54,50	1,88	28,90	15,02	0,00
50,48	0,20	1,10	0,08	0,00	52,88	1,20	30,10	15,72	0,00
52,41	1,01	2,11	0,58	0,00	54,81	2,01	32,11	17,23	0,00
47,77	-0,93	1,18	0,00	-0,43	50,17	0,07	32,18	16,80	0,00
43,25	-2,81	-1,63	0,00	-2,74	45,65	-1,81	30,37	14,49	-1,31
53,89	1,62	-0,01	1,12	-0,62	56,29	2,62	32,99	16,61	0,00
48,43	-0,66	-0,67	0,00	-0,77	50,83	0,34	33,33	16,45	0,00
53,79	1,58	0,91	1,08	0,00	56,19	2,58	35,91	18,53	0,00
49,25	-0,31	0,60	0,27	0,00	51,65	0,69	36,60	18,72	0,00
46,49	-1,46	-0,86	0,00	-0,96	48,89	-0,46	36,14	17,76	0,00
53,20	1,34	0,47	0,84	0,00	55,60	2,34	38,47	19,60	0,00
50,67	0,28	0,75	0,62	0,00	53,07	1,28	39,75	20,38	0,00
50,79	0,33	1,08	0,44	0,00	53,19	1,33	41,08	21,20	0,00
51,53	0,64	1,72	0,58	0,00	53,93	1,64	42,72	22,34	0,00
54,81	2,00	3,72	2,08	0,00	57,21	3,00	45,72	24,84	0,00
49,51	-0,20	3,52	1,38	0,00	51,91	0,80	46,52	25,14	0,00
51,79	0,75	4,27	1,63	0,00	54,19	1,75	48,27	26,39	0,00
51,47	0,61	4,88	1,74	0,00	53,87	1,61	49,88	27,50	0,00
48,11	-0,79	4,09	0,45	-0,29	50,51	0,21	50,09	27,21	0,00
49,73	-0,11	3,98	0,00	0,00	52,13	0,89	50,98	27,60	0,00
50,52	0,22	4,19	0,00	0,00	52,92	1,22	52,19	28,31	0,00
48,31	-0,70	3,49	0,00	-0,20	50,71	0,30	52,49	28,11	0,00
51,32	0,55	4,04	0,05	0,00	53,72	1,55	54,04	29,16	0,00

Tab. 2. Ringversuchsergebnisse aus Abbildung 1 und 2 sowie berechnete Prüfgrößen (S^+ , S^-) für den Cusum-Test (beim Natrium wurde der fünfte z-Wert nicht in die Berechnung mit einbezogen, da für die Messung so hoher Natriumkonzentrationen das Meßgerät nicht konzipiert ist).

Serum – Natrium						Serum – Cholesterin								
L. Nr.	Datum	Probe	Soll-wert [mmol/l]	Z	k = 0,5 S ⁺	h = 3 S [−]	Datum	Probe	Soll-wert [mmol/l]	Z	k = 0,5 S ⁺	h = 3 S [−]	k = 1,1 S ⁺	h = 5 S [−]
1	25.6.73	A	130,0	+ 0,510	0,010	0,000	17.9.73	A	4,460	+ 1,960	1,460	0,000	0,360	0,000
2		B	146,0	+ 1,000	0,510	0,000		B	3,950	+ 1,750	2,710	0,000	1,010	0,000
3	6.8.73	A	136,0	+ 0,500	0,510	0,000	1.4.74	A	5,050	+ 0,840	3,050	0,000	0,750	0,000
4		B	150,0	+ 1,000	1,010	0,000		B	4,850	+ 0,400	2,950	0,000	0,050	0,000
5	3.11.74	A	175,0	+ 2,667	—	—	5.8.74	A	4,450	+ 1,565	4,015	0,000	0,515	0,000
6		B	140,0	0,000	0,510	0,000		B	4,400	+ 1,167	4,682	0,000	0,582	0,000
7	13.5.74	A	151,0	0,000	0,010	0,000	9.12.74	A	3,850	+ 0,950	5,132	0,000	0,432	0,000
8		B	140,0	0,000	0,000	0,000		B	3,950	+ 1,231	5,863	0,000	0,563	0,000
9	5.8.74	A	141,0	0,000	0,000	0,000	14.4.75	A	3,650	+ 1,800	7,163	0,000	1,263	0,000
10		B	134,0	− 0,857	0,000	− 0,357		B	3,960	+ 1,423	8,086	0,000	1,586	0,000
11	3.3.75	A	166,0	− 0,286	0,000	− 0,143	14.7.75	A	3,250	+ 1,350	8,936	0,000	1,836	0,000
12		B	143,0	+ 1,200	0,700	0,000		B	3,850	+ 0,950	9,386	0,000	1,686	0,000
13	14.7.75	A	121,0	+ 0,333	0,533	0,000								
14		B	122,0	− 0,667	0,000	− 0,167								

Praktische Durchführung des Testes

In Tabelle 2 sind die den Abbildungen 1 und 2 zugrunde liegenden Daten sowie die daraus in Abhängigkeit vom gewählten Referenzwert k errechneten S^+ - und S^- -Werte aufgelistet. Zur Demonstration der Aussage und der einfachen Handhabung des Cusum-Testes seien im folgenden für diese beiden konkreten Beispiele die wesentlichen Berechnungs- und Entscheidungsschritte nochmals nachvollzogen.

Beim *Beispiel für das Natrium* soll geprüft werden, ob eine als relevant erachtete systematische Abweichung von $\geq \pm 1s$ vom Sollwert vorliegt, weshalb der Referenzwert $k = 0,5$ zu wählen ist. Als Entscheidungsintervall wird 3 festgelegt, so daß ein solcher Fehler im Mittel spätestens nach sechs Kontrollproben erkannt wird. (Siehe vorstehende Ausführungen) Die Startwerte für den Test sind $S_0^+ = S_0^- = 0$. Da der erste z-Wert ($z_1 = 0,51$) eine positive Abweichung vom Erwartungswert 0 zeigt, wird $S_1^- = S_0^- = 0$, denn Null ist kleiner als $0 + 0,51 + 0,5$ ($S_0 + z_1 + k$) und somit das Minimum. S_1^+ wird $0 + 0,51 - 0,5 = 0,01$ ($S_0^+ + z_1 - k$), denn $0,01$ ist größer als Null. Bei der nächsten Entscheidung $z_2 = 1,0$, wird $S_2^- = S_1^-$ somit weiterhin Null und S_2^+ nimmt den Betrag $0,01 + 1,0 - 0,5 = 0,51$ ($S_1^+ + z_2 - k$) an. Bei dem dritten Wert $z_3 = 0,50$ wird $S_3^- = S_2^- = 0$ und $S_3^+ = 0,51 + 0,50 - 0,50 = 0,51$ ($S_2^+ + z_3 - k$).

In der entsprechenden Weise können die folgenden Werte S_i^+ und S_i^- bestimmt werden.

Dabei wird S^+ solange (auch bei $z < 0$) berechnet, bis Werte $S^+ \leq 0$ resultieren. Sobald dies der Fall ist, wird mit der Prüfung auf einen positiven systematischen Fehler durch Berechnung von S^+ ausgesetzt, tabellarisch

bzw. graphisch der Wert Null dokumentiert, und die Berechnung von S^+ erst wieder aufgenommen, sobald positive z-Werte beobachtet werden. Analog wird bei der Prüfung auf negative systematische Abweichungen vorgegangen nach der Formel: $S^- = S_{i-1}^- + z_i + k$ ($i = 1, 2, \dots, n$), wobei wieder die Berechnung von S^- nur solange durchgeführt zu werden braucht, als S^- nicht > 0 wird. Beim fünften Wert (3.11.74) $z_5 = 2,667$ handelt es sich offensichtlich um einen Extremwert.

Entweder man behandelt ihn als Fehlbestimmung, — wie in diesem Fall geschehen, da die Parallelprobe nicht extrem liegt — und läßt ihn aus der Berechnung heraus oder man bezieht ihn ein, erhält $S_5^+ = 3,18$, überschreitet somit den Grenzwert und beginnt nach der Fehlersuche die Kontrollkarte wieder mit $S_6^+ = S_0^+ = 0$.

Da im Beispiel die errechneten S^+ - und S^- -Werte den Betrag des Entscheidungsintervalls an keiner Stelle überschreiten, kann daraus geschlossen werden, daß ein evtl. doch vorhandener systematischer Fehler der Methode jedenfalls innerhalb des Bereichs von $\pm 1s$ der Referenzlaboratorien liegt.

Würde man die S^+ - und S^- -Werte dieses Beispiels zusätzlich zu den z-Werten in Abbildung 1 eintragen, so hätte man durch die zufällige Übereinstimmung des Betrags der Kontrollgrenzen der *Shewhart*-Karte und des Cusum-Testes in einer einzigen Graphik die beiden Prüfverfahren durchgeführt.

Beim *Beispiel des Cholesterins* ist wegen der ausschließlich positiven z-Werte bereits aus der *Shewhart*-Kontrollkarte ersichtlich (Abb. 2), daß ein systematischer Fehler vorliegen muß. Der enge Bereich, in dem die z-Werte schwanken, ist auffallend gering und weist auf eine sehr

gute Langzeitreproduzierbarkeit hin, deretwegen auch das Analysenverfahren noch nicht modifiziert wurde. Hier sollte der Cusumtest zweimal durchgeführt werden: Bei der Prüfung auf einen systematischen Fehler von $\geq +2s$ ($k = 1,1$; $h = 5$) erreichte die Prüfgröße S^+ den Grenzwert h bis zur 12ten Bestimmung nicht, bei der Prüfung auf eine Abweichung von $\geq +1s$ ($k = 0,5$; $h = 3$) jedoch bereits bei z_3 und stieg in der Folge (mit Ausnahme von z_4) immer weiter an. Nach der 3. Bestimmung hätte man eigentlich den Fehler suchen und den Test wieder mit $S_0^+ = 0$ beginnen müssen. In diesem Fall hätte man folgende S^+ -Werte erhalten: 0 1,07 1,74 2,19 2,93 4,23 und hätte somit erneut nach fünf bzw. sechs weiteren Prüfungen wieder eine systematische Abweichung von $\geq 1s$ aufgedeckt. Daraus ist zu schließen, daß das Verfahren konstant mit einem positiven Fehler von der Größe zwischen $+1s$ und $+2s$ arbeitet. Bei alleiniger Betrachtung einzelner Ringversuchsergebnisse wäre dieser Fehler nicht entdeckt worden, bei der Be-

trachtung der Anzahl aufeinanderfolgender z -Werte gleichen Vorzeichens erst nach der 5. Probe. Aber auch diese dann rein qualitative Aussage der Lage in der *Shewhart*-Karte wäre bereits durch einen einzigen zufällig negativen z -Wert in Frage gestellt, während – wie sich durch Simulation leicht zeigen läßt – sich am Ergebnis des Cusum-Testes nur wenig ändern würde, wodurch sich der Cusum-Test zur Prüfung auf systematische Fehler als eindeutig überlegen erweist.

Im genannten Labor hat sich die konsequente Durchführung der beschriebenen Verfahren eindeutig bewährt.

Die Anwendbarkeit dieser Form der Qualitätskontrolle ist nicht auf Ringversuche beschränkt, sondern kann auch mit Vorteil bei der täglichen Qualitätskontrolle im Labor angewandt werden, um schneller als bisher mit der üblichen Kontrollkarte systematische Fehler aufzudecken.

Literatur

1. Büttner, J., Hansert, E. & Stamm, D. (1970), in Methoden der Enzymatischen Analyse (U. Bergmeyer, Hrsg.), Verlag Chemie, Weinheim, 282–364.
2. Siehe Ergebnisberichte der Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.
3. Zit. n. Boroviczeny, K. G. v. & Merten, R. (1972), Systematik der Qualitätskontrolle im medizinischen Laboratorium, Medicus Verlag GmbH, Berlin, 39.

4. v. Dobben de Bruyn, C. S. (1968), Cumulative Sum-Tests: Theory and Practice. Griffin, London.
5. Shewhart, W. A. (1931), Economic Control of Quality of Manufactured Product. Van Nostrand, New York.

Dr. H. Hirsch
St. Markus-Krankenhaus
Zentrallabor
D-6000 Frankfurt a. M. 50

Prof. Dr. J. Berger
Institut für Medizinische
Statistik und Dokumentation
der Universität
D-6500 Mainz

